

Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligatur

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von: **Johannes Grothaus**

Geboren am: 25.05.1983 in Osnabrück

Angefertigt an: Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik
und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universi-
tätsklinikum Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Joachim Mössner

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 19.06.2012

Vorbemerkung

Für die Darstellung der Ergebnisse wurde die kumulative Form der Promotion gewählt. Die ausgewählten Publikationen enthalten die analysierten Daten sowie die ausführliche Diskussion der jeweiligen Ergebnisse. Die vorliegende Arbeit stellt eine kurze Einführung in das Krankheitsbild der Ösophagusvarizen und deren Behandlung als das übergreifende Thema der Promotion dar.

Bibliographischer Nachweis der in der Arbeit zusammengefassten Publikationen:

1. Grothaus J, Petrasch F, Zeynalova S, Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A: *Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy*. Als Originalarbeit angenommen in der Zeitschrift für Gastroenterologie am 19.04.2010.
2. Petrasch F, Grothaus J, Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A: *Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis*. *BMC Gastroenterol*;10:5.

Bibliographische Beschreibung

Name: **Johannes Grothaus**

Titel: **Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligatur**

Universität Leipzig, kumulative Dissertation

59 S., 32 Lit., 1 Abb., 1 Tab.

REFERAT

Ösophagusvarizen entstehen infolge einer portalen Hypertension bei Patienten mit Lebererkrankungen. Eine gefürchtete Komplikation sind Ösophagusvarizenblutungen (ÖVB), die mit einer hohen Letalität vergesellschaftet sind. Bei akuten ÖVB, aber auch bei der Primär- und Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen wird die endoskopische Gummibandligatur (EBL) angewandt. Postinterventionell sind Patienten durch Blutungskomplikationen gefährdet, wobei das Risiko in den ersten sechs Wochen nach EBL am höchsten ist. Unterschiede im Blutungsverhalten und Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach EBL wurden bislang kaum untersucht.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse aller Patienten, bei denen zwischen dem 01. Juli 2000 und dem 31. Januar 2007 im Universitätsklinikum Leipzig eine EBL von Ösophagusvarizen erfolgte. Insgesamt wurden 430 Ligaturen bei 291 Patienten durchgeführt. 36 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Im Rahmen der ersten Arbeit konnte gezeigt werden, dass Blutungsereignisse nach notfallmäßigen EBL signifikant häufiger auftraten als nach elektiven Eingriffen und dass sich ligaturinduzierte Blutungen signifikant häufiger nach akuten Interventionen ereigneten. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der applizierten Ligaturringen und dem Blutungsrisiko aufgezeigt werden.

In der zweiten Arbeit wurde aufgedeckt, dass der Grad der zugrundeliegenden Lebererkrankung, die Schwere der initialen Blutung, bakterielle Infektionen, jüngerer Alter und die Anwendung vasoaktiver Substanzen Faktoren sind, die mit einem erhöhten Risiko für Blutungsereignisse nach EBL assoziiert sind.

Weitere Untersuchungen, insbesondere prospektiv angelegte Studien mit größeren Patientenzahlen sind nötig, um ein einheitliches Risikomodell für Blutungskomplikationen nach EBL etablieren zu können.

Inhaltsverzeichnis

Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligatur	I
Vorbemerkung.....	I
Bibliographische Beschreibung	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
I. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach EBL	1
A. Hintergrund.....	1
B. Ösophagusvarizen und Varizenblutung	3
C. Die endoskopische Gummibandligatur.....	6
D. Zielstellung	8
II. Publikation.....	9
A. Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy	9
B. Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis	32
III. Zusammenfassung	43
IV. Literaturverzeichnis	47
V. Eigenständigkeitserklärung.....	50
VI. Curriculum Vitae	51
VII. Veröffentlichungen im Rahmen dieser Arbeit.....	53
VIII. Danksagung	54

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
EBL	Endoskopische Gummibandligatur (Endoscopic band ligation)
EVS	Endoskopische Sklerosierungstherapie (Endoscopic variceal sclerotherapy)
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
Lig.	Ligamentum
MELD	Model for End-stage Liver Disease
ÖVB	Ösophagusvarizenblutung
s.	siehe
s. u.	siehe unten
sog.	sogenannt
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
V.	Vena
Vv.	Venae

I. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach EBL

A. Hintergrund

Die Leberzirrhose ist definiert als irreversible chronische Zerstörung des Leberparenchyms in Kombination mit Regeneration und fibrotischem Umbau der Leber. Der Regenerationsprozess im verbliebenen Leberparenchym erfolgt unkoordiniert unter Ausbildung bindegewebiger Brücken zu sogenannten Regeneratknoten (Pseudolobuli). Diese pathologischen Prozesse finden sich als irreversibles Endstadium verschiedener chronischer Lebererkrankungen. Alkoholmissbrauch stellt mit ungefähr 60% die vorherrschende Ursache in der Entwicklung der Leberzirrhose in Westeuropa da, gefolgt von Virushepatitiden mit ca. 30%. Zu selteneren Ursachen zählen Autoimmunerkrankungen wie die Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis sowie Stoffwechselerkrankungen wie z. B. die Hämochromatose oder der Morbus Wilson. Die Fibrosierung und die Zerstörung der Gefäßstrombahn führen schließlich zu einer Druckerhöhung im Pfortaderkreislauf, der portalen Hypertension.

Der portalen Hypertension liegen eine Einschränkung der portalvenösen Ausflussbahn und ein gesteigerter Zufluss aus der Pfortader durch eine Hypervolämie der Splanchnikusgefäße zugrunde. Eine Druckerhöhung von $>5\text{mmHg}$ wird in diesem Zusammenhang als portale Hypertension definiert. Die Obstruktion in der portalvenösen Flussbahn kann hierbei in allen Bereichen des Pfortaderverlaufs (prä-, intra- und posthepatisch) auftreten. Die häufigste Ursache für Pfortaderhochdruck stellt die Leberzirrhose (75%) als intrahepatische Blockform dar.

Wichtige Folgen der portalen Hypertension sind:

- a) *Kollateralkreisläufe* zwischen der V. porta und den Vv. cavae inferiores und superiores unter Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen mit Gefahr einer oberen gastrointestinalen Blutung (s. u.)
- b) Ausbildung von *Aszites* mit der Gefahr der Infektion (spontan-bakterielle Peritonitis) und der Entwicklung eines hepatorenenalen Syndroms
- c) kongestive *Splenomegalie*, in einem Teil der Fälle mit Hyperspleniesyndrom (Thrombopenie, Leukopenie und /oder Anämie)

- d) Entwicklung einer *hepatischen (portosystemischen) Enzephalopathie* durch portosystemische Shunts und durch Ausfall der Entgiftungsfunktion der Hepatozyten

Die wichtigste klinische Erscheinungsform der portalen Hypertonie ist die Ausbildung von Kollateralkreisläufen. Das Fehlen von Venenklappen im Pfortadersystem begünstigt den hepatofugalen Blutfluss in Gefäße, die Anschluss an die obere oder untere Hohlvene ermöglichen. Solche Kollateralsysteme entstehen vor allem im proximalen Magen und im distalen Ösophagus mit Abfluss des Pfortaderblutes über die V. coronaria ventriculi bzw. die Vv. gastricae breves unter Ausbildung von *Ösophagus- und Magenfundusvarizen* (s. Abb. 1). Weitere wichtige Kollateralkreisläufe finden sich im Venenplexus des Rektums (*Hämorrhoiden*), durch Rekanalisation der V. umbilicalis im Lig. teres hepatis zwischen Pfortader und Bauchdeckenvenen (*Caput medusae*), im Retroperitonealraum und im Bereich von Milz und Niere mit Ausbildung eines spontanen *splenorenalen Shunts*.

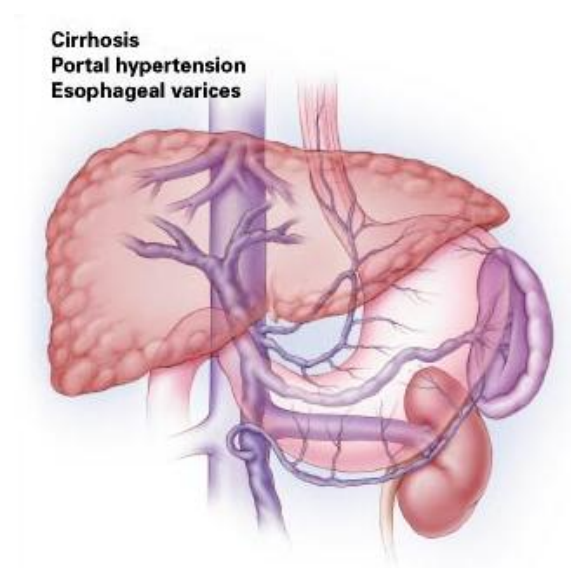


Abb. 1 portosystemischer Umgehungskreislauf bei portaler Hypertension mit Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen
(Sharara and Rockey 2001)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der endoskopischen Therapie von Ösophagusvarizen und der Frage nach Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach endoskopischer Behandlung. Um die Zusammenhänge besser verstehen zu können, soll im Folgenden das Krankheitsbild der Ösophagusvarizen und deren Behandlung vorgestellt werden.

B. Ösophagusvarizen und Varizenblutung

Wie oben dargestellt können sich bei Patienten mit Leberzirrhose Ösophagusvarizen auf dem Boden einer portalen Hypertension ausbilden, um den Druck im Pfortadersystem zu entlasten. Ösophagusvarizen sind Bestandteil eines Kollateralkreislaufs, über den Blut aus dem Splanchnikusgebiet der systemischen Zirkulation zugeführt wird. Ab einem hepatovenösen Druckgradienten von $>12\text{mmHg}$ können sich Varizen ausbilden. Bei niedrigeren Drücken bleibt eine Formation von Varizen aus (Garcia-Tsao, Groszmann et al. 1985). Nach Paquet kann eine Einteilung der Varizen in vier Schweregrade vorgenommen werden (Paquet 1982):

I°	wenig prominente Varizen, die unter Luftinsufflation verstreichen
II°	unter Luftinsufflation nicht verstreichende Varizenstränge
III°	lumenverlegende Varizenstränge
IV°	lumenausfüllende Varizenstränge, Epithel verdünnt, Auftreten von „red colour signs“ (rötliche Flecken auf Varizen, Zeichen einer Blutungsneigung)

Tab. 1 Gradeinteilung von Ösophagusvarizen nach Paquet (Paquet 1982)

Am häufigsten formieren sich Varizen in submukösen Schichten des Ösophagus. Im distalen Ösophagus, am gastroösophagealen Übergang, sind die Varizen nur von einer dünnen Epithelschicht bedeckt und stellen eine Prädilektionsstelle für Varizenblutungen dar (Polio and Groszmann 1986).

Ösophagusvarizen finden sich laut epidemiologischen Studien bei 40-60% der Patienten mit Leberzirrhose (Cales, Zabotto et al. 1990). Trotz ihrer hohen Prävalenz kommt es nur bei ungefähr einem Drittel der Patienten zu Blutungen aus diesen Varizen (Grace 1992), diese jedoch sind potentiell lebensbedrohlich. Bis zur Ruptur oder Leckage von Varizen stellen sich diese symptomlos dar. ÖVB imponieren in der Regel als Hämatemesis (Bluterbrechen), Melaena (Teerstuhl), bei massiven Blutungen auch als Hämatochezie (frische Rektalblutung). Begleitend können sich, abhängig vom Schweregrad der Blutung, Symptome der Blutungsanämie (Tachykardie, orthostatische Hypotonie) bis hin zum hypovolämischen Schock zeigen. In den letzten drei Jahrzehnten ist die Letali-

tät nach ÖVB durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten gesunken. Allerdings bleibt die Letalität mit ungefähr 15-20% immer noch sehr hoch (Chalasani, Kahi et al. 2003; D'Amico and De Franchis 2003; Carbonell, Pauwels et al. 2004). Eine Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2005 gibt Empfehlungen für die Therapie der akuten Varizenblutung vor (de Franchis 2005). So soll bei klinischem Verdacht auf eine Blutung aus Varizen umgehend eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen eingeleitet werden. Diese Vaso-pressin- und Somatostatinanaloga drosseln die Perfusion der Splanchnikusgefäße durch Arteriolenkonstriktion, senken so den Druck in den Varizen und sollen bei einer ÖVB für 2-5 Tage verabreicht werden. Unmittelbar nach Gabe dieser vasoaktiven Medikamente soll eine Endoskopie durchgeführt werden. Therapie der Wahl ist die endoskopische Gummibandligatur (EBL, s. u.), bei schlechten Sichtverhältnissen kann alternativ die endoskopische Sklerosierungstherapie (EVS) durchgeführt werden. Bei der EVS werden sklerosierende Mittel intra- und/oder paravarikös injiziert, woraus eine Nekrose von Ösophagusgewebe und Schleimhautulzerationen resultiert. Als Sklerosierungsmittel kommt vor allem Polidocanol zum Einsatz. Für eine Eradikation aller Varizenstränge sind dabei in der Regel mehrfache Sklerosierungssitzungen nötig. An Langzeitkomplikationen sind bei der EVS vor allem Stenosen und Strikturen von Bedeutung. Ballontamponaden wie die Sengstaken-Blakemore-Sonde oder die Linton-Nachlas-Sonde wirken über eine Kompression der Ösophagusvarizen. Diese Technik sollte nur als ultima ratio im Falle massiver Blutungen zum Einsatz kommen, solange bis eine definitive Behandlung durchgeführt werden kann, da Komplikationen wie Ösophagusruptur und Aspirationspneumonie häufig sind. Da Patienten mit ÖVB ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen tragen (Bernard, Grange et al. 1999), sollen diese Patienten zur Prophylaxe eine antibiotische Prophylaxe erhalten, wenn möglich bereits vor endoskopischer Intervention. Standardmäßig erfolgt eine Antibiose mit Gyrasehemmern oder Cephalosporinen der 3. Generation (Garcia-Tsao 2001).

Bei über 70% der Patienten mit Leberzirrhose, die eine ÖVB überlebt haben, tritt im Laufe eines Jahres ohne Rezidivblutungsprophylaxe eine erneute Varizenblutung auf (Burroughs 1993). Das Risiko für eine Nachblutung ist dabei in den ersten sechs Wochen nach initialer Blutung am höchsten (Graham and Smith 1981).

Diese Zahlen betonen die Notwendigkeit der Primär- und Sekundärprophylaxe von ÖVB. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen hierbei die endoskopische Sklerosie-

rungstherapie, die endoskopische Gummibandligatur, eine medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern, die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) und chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Bei der medikamentösen Therapie kommen primär- und sekundärprophylaktisch typischerweise unselektive Beta-Blocker wie Propranolol zum Einsatz. Ihre Wirkung beruht auf einer Reduktion des Pfortaderdrucks. Durch β_1 -Blockade kommt es zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens auf der einen Seite und durch Überwiegen der α -adrenergen Wirkung nach β_2 -Blockade zu einer lokalen Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet auf der anderen Seite. Die Dosierung der β -Blocker sollte einschleichend erfolgen. Angestrebt wird eine Senkung der Ruhe-Herzfrequenz um 20% bzw. die höchste vom Patienten ohne Nebenwirkungen (z.B. Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen) zu tolerierende Dosis (Schepke 2006). Bei Intoleranz gegenüber β -Blockern oder Vorliegen von Kontraindikationen kommt die EBL zum Einsatz.

Die EVS wurde weiter oben bereits als endoskopische Therapieoption bei akuter ÖVB beschrieben. Die EBL hat die Sklerotherapie als endoskopische Technik in der Primär- und Sekundärprophylaxe wegen der geringeren Komplikationsrate weitestgehend verdrängt (Garcia-Pagan and Bosch 2005) und wird im klinischen Alltag in Kombination mit der Gabe unselektiver Beta-Blocker empfohlen (de Franchis 2005). Die EBL soll weiter unten in einem eigenen Kapitel ausführlich besprochen werden.

Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine Behandlungsoption, wenn endoskopische und medikamentöse Maßnahmen zur Blutungsprävention fehlgeschlagen sind. Hierbei wird unter radiologischer Kontrolle nach Punktion der V. jugularis ein transhepatischer Kurzschluss zwischen einem Lebervenen- und einem Pfortaderast geschaffen. Der TIPS eignet sich als Therapieoption bei rezidivierenden ÖVB und bei therapierefraktärem Aszites sowie als Überbrückungsmaßnahme vor Lebertransplantation. Eine kürzlich publizierte Studie konnte außerdem zeigen, dass Patienten mit höhergradiger Leberzirrhose, die wegen einer akuten ÖVB aufgenommen werden, von einer frühzeitigen TIPS-Anwendung hinsichtlich Blutungskontrolle, Mortalität und Nachblutungsrisiko profitieren (Garcia-Pagan, Caca et al. 2010).

Chirurgische Verfahren sind als Langzeitüberbrückungsverfahren bis zur Lebertransplantation indiziert oder, wenn endoskopische und medikamentöse Therapie sowie TIPS versagt haben. Hier sind z. B. der distale splenorenale Shunt nach Warren (Warren, Zeppa et al. 1967) oder portokavale H-Grafts (Sarfeh, Rypins et al. 1983) zu nennen.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll vor allem die Rolle der endoskopischen Gummibandligatur in der Therapie von Ösophagusvarizen betrachtet werden.

C. Die endoskopische Gummibandligatur

EBL wurde als Alternative zur Sklerosierungstherapie von Varizen entwickelt. Das Verfahren wurde erstmals von G.V. Stiegmann im Jahr 1986 beschrieben und durchgeführt (Van Stiegmann, Cambre et al. 1986). Das Konzept basiert auf den jahrelangen Erfahrungen aus der Behandlung des Hämorrhoidalleidens mittels Gummibandligaturen. Seit der Einführung haben zahlreiche technische Fortschritte zur routinemäßigen Anwendung der EBL in der Versorgung von Patienten mit Ösophagusvarizen geführt. Einer der größten Fortschritte war die Entwicklung des sog. Multi-Band Ligators, der die Anwendung des Verfahrens erleichterte und die Sicherheit verbesserte.

Bei der EBL werden Varizenstränge zunächst über das Gastroskop angesaugt bevor im nächsten Schritt bis zu zehn Gummiringe über eine Varize abgestreift werden können und es zu einer polypartigen Strangulation der Varize kommt. In den folgenden Tagen nekrotisiert das strangulierte Gewebe, bevor es schließlich zur Ablösung der Ligaturringe kommt und ein oberflächliches Ulcus in der Mukosa zurückbleibt, das zügig abheilt. Bei der EBL werden in der Regel zunächst Varizen distal nahe des gastroösophagealen Übergangs behandelt, da abgestreifte Ligaturringe das Ösophaguslumen teilweise verschließen können und da der Blutzufluss zu den Varizen von distal erfolgt. Zur vollständigen Eradikation von Varizen sind zumeist mehrere Ligatursitzungen nötig. Die Studienlage zum Zeitintervall der Kontroll-Ligatursitzung ("Follow-up") ist uneinheitlich. Am Universitätsklinikum Leipzig wird die Kontroll-EBL eine Woche nach initialer EBL wiederholt und so lange durchgeführt bis alle Varizenstränge eradiziert sind.

Die endoskopische Therapie wird heutzutage in der Behandlung von oberen Gastrointestinalblutungen empfohlen, insbesondere bei der Behandlung von akuten ÖVB (de

Franchis 2005). Eine Meta-Analyse von Garcia-Pagan et al. zeigte, dass die Ligatur- der Sklerosierungstherapie hinsichtlich der initialen Blutungskontrolle, der Komplikationsrate und der Varizenverödung überlegen ist (Garcia-Pagan and Bosch 2005). Im Rahmen des *Baveno IV Consensus Workshops* 2005 wurden Richtlinien zum Varizenmanagement und zur endoskopischen Therapie festgelegt (de Franchis 2005). Demnach wird EBL nicht nur für die Therapie von akuten ÖVB empfohlen, sondern auch zur Sekundärprophylaxe, um Rezidivblutungen zu verhindern. Bei Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber Beta-Blockern wird EBL auch zur Primärprophylaxe angewendet (Imperiale and Chalasani 2001; de Franchis 2005; Sarin, Wadhawan et al. 2005).

Wie bereits erwähnt ist die EBL ein etabliertes Verfahren, dessen Effektivität und Sicherheit durch zahlreiche Studien belegt ist. Nach der Ligaturbehandlung besteht jedoch die Gefahr einer Blutung aus Ligaturulzera bzw. aus Rezidivvarizen. Somit kommt der Abschätzung des Risikos für Blutungen nach EBL in der Behandlung von Patienten mit Ösophagusvarizen große Bedeutung zu. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen wird in der Literatur mit 15-20% angegeben (Sarin, Lamba et al. 1999; D'Amico and De Franchis 2003; Harewood, Baron et al. 2006).

Risikofaktoren für postinterventionelle Blutungsereignisse sind für EVS gut analysiert (D'Amico and De Franchis 2003; Mihas and Sanyal 2004). In Bezug auf Blutungen nach EBL ist die Datenlage allerdings spärlich. Aus früheren Studien ist bekannt, dass das Blutungsverhalten u.a. von endoskopischen Faktoren abhängig ist. So sind eine höhere Anzahl von gesetzten Ligaturringen (Lee, Lee et al. 2009) oder aktive Blutungen bei der initialen Endoskopie (Bosch, Abraldes et al. 2003) mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Des Weiteren ist das Blutungsverhalten nach EBL von der Indikation der Ligaturbehandlung abhängig. Nach notfallmäßigen Eingriffen kommt es häufiger zu postinterventionellen Blutungen als nach elektiven Behandlungen (Petrascu, Grothaus et al. 2010). Prozedurunabhängige Faktoren für Blutungen nach EBL wurden bislang nur an sehr kleinen Patientenkohorten untersucht, wobei die Ergebnisse dieser Arbeiten uneinheitlich sind. Yang et al. konnte in einer retrospektiven Studie zeigen, dass bakterielle Infektionen und eine dekompensierte Leberzirrhose Faktoren sind, die das Blutungsverhalten nach EBL beeinflussen (Yang, Chen et al. 2007). Wipassakornwarawuth et al. wiesen in einer retrospektiven Analyse nach, dass Child C-Zirrhosen

Prädiktoren für postinterventionelle Blutungsereignisse sind (Wipassakornwarawuth, Opasoh et al. 2002). In einer weiteren retrospektiven Arbeit fand Lee et al. heraus, dass bakterielle Infektionen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind (Lee, Lee et al. 2009). Die Tatsache, dass sich Experten im Rahmen eines internationalen Kongresses nicht auf einen einheitlichen Konsens in Bezug auf Risikofaktoren für Blutungsereignisse nach EBL einigen konnten, demonstriert die Notwendigkeit, diese Aspekte näher zu untersuchen (de Franchis 2005). Mit Hilfe eines Risikomodells wäre es möglich, Hochrisikopatienten herauszufiltern und frühzeitig eine adäquate prophylaktische Therapie einzuleiten.

D. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Blutungsverhaltens nach Ligaturtherapie. Dabei sollten

- verschiedene klinische Parameter als prozedurunabhängige Faktoren untersucht und
- ein Risikoprofil für Blutungskomplikationen nach Ligaturbehandlung erstellt werden.

II. Publikation

A. Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy

Author(s): Grothaus J, Petrasch F, Zeynalova S, Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A

Source: Zeitschrift für Gastroenterologie

Accepted: 19.04.2010

References: 52

Document Type: Proceedings Paper

Language: English

Publisher: Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

ISSN: 0044-2771

Impact Factor: 1,188 (2009)

B. Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis

Author(s): Petrasch F, Grothaus, J Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A

Source: BMC Gastroenterology, Volume: 10, Issue: 5, Pages: 10

Published: 15.01.2010

References: 37

Document Type: Proceedings Paper

Language: English

Publisher: Biomed Central LTD, 236 Grays Inn RD, Floor 6, London, WC1X 8HL, United Kingdom

ISSN: 1471-230X

Impact Factor: 1,89

III. Zusammenfassung

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: „Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligatur“

Eingereicht von: Johannes Grothaus

Angefertigt an: Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

Betreut von: Prof. Dr. med. Joachim Mössner

Hamburg, 2010

Bei Ösophagusvarizen handelt es sich um dilatierte submuköse Venen, die sich bei Patienten mit portaler Hypertension entwickeln. Sie sind Bestandteil eines Kollateralkreislaufs zwischen V. portae und der V. cava superior. Ab einem HVPG >12mmHg können Varizen entstehen und in der Folge zu einer lebensbedrohlichen Varizenblutung führen. Die endoskopische Gummibandligatur (EBL) ist die Methode Wahl bei akuten Ösophagusvarizenblutungen, wird aber ebenfalls zur Sekundär- und Primärprophylaxe von Varizenblutungen eingesetzt. Nach EBL sind Patienten durch Rezidiv- bzw. postinterventionelle Blutungen aus Varizen gefährdet, was im klinischen Alltag häufig zu einem mehrtägigen stationären Aufenthalt der Patienten mit regelmäßigen Kontrollendoskopien bis zum Abfallen der letzten Ligaturringen führt. Gegenwärtig gibt es keinen einheitlichen Algorithmus zur Nachbeobachtung. Außerdem wurde der Einfluss patienten-

abhängiger Faktoren auf das Blutungsverhalten nach EBL bislang unzureichend untersucht. Risikofaktoren für postinterventionelle Blutungskomplikationen stammen zu meist aus der endoskopischen Sklerosierungstherapie von Varizen (EVS). Ziel der in der Arbeit zusammengefassten Publikationen war es, das Blutungsverhalten nach EBL zu analysieren, Empfehlungen zur stationären oder ambulanten Nachbetreuung zu geben und unabhängige Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach EBL zu untersuchen.

Unsere Studien bestätigen frühere Arbeiten, die die Sicherheit und Effektivität der endoskopischen Gummibandligatur in der Behandlung von Ösophagusvarizen gezeigt haben (Lo, Lai et al. 1999; Sarin, Lamba et al. 1999; D'Amico and De Franchis 2003; Harewood, Baron et al. 2006). Das kumulative Blutungsrisiko von 7,8% in unserer Studie ist mit der Blutungshäufigkeit dieser Studien vergleichbar.

Im Rahmen der Analyse des Blutungsverhaltens nach EBL konnte nachgewiesen werden, dass sich nach elektiven Ligaturbehandlungen signifikant seltener Blutungskomplikationen ereigneten als nach akuten Interventionen. Der Zusammenhang zwischen der Indikation für EBL und dem Blutungsrisiko nach Intervention wurde bislang noch nicht untersucht. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Blutungen nach ligaturinduzierten Ulzerationen signifikant häufiger nach akuten Ligaturbehandlungen auftraten als nach elektiven Eingriffen. Eine weitere Erkenntnis aus dieser Analyse ist die Korrelation zwischen der Anzahl der applizierten Ligaturringen und dem Blutungsverhalten. Eine höhere Zahl an gesetzten Ligaturringen war signifikant häufiger mit postinterventionellen Blutungen assoziiert. Andere Arbeitsgruppen ermittelten differente Ergebnisse mit allerdings kleineren Patientenzahlen.

Für die Entwicklung eines Risikomodells für Blutungsereignisse nach EBL wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Vielzahl von klinischen und laborchemischen Parametern ausführlich analysiert. Wir konnten zeigen, dass das Blutungsverhalten nach Ligaturbehandlung mit dem Grad der zugrundeliegenden Lebererkrankung, der Schwere der initialen Blutung, mit bakteriellen Infektionen, jüngerem Alter und der Anwendung vasoaktiver Substanzen assoziiert ist.

Eine wesentliche Erkenntnis dieser Arbeit ist der Zusammenhang zwischen einer schlechten Leberfunktion, gemessen an hohem Child-Pugh-Score, niedrigen Serum-Albuminkonzentrationen und niedrigen Quick-Werten, und dem Blutungsverhalten

nach EBL. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien (Sharara and Rockey 2001; Bosch, Abraldes et al. 2003).

In der Analyse der Daten zeigte sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der initialen Blutung und Blutungskomplikationen nach Ligaturbehandlung. Patienten aus der Blutungsgruppe hatten im Vergleich signifikant erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte am Tag der Behandlung. Außerdem war die Herzfrequenz am Tag der Ligatursitzung bei Patienten mit Blutungsereignissen signifikant erhöht. Eine mögliche Ursache für diesen Zusammenhang könnte sein, dass wegen der akuten Blutung das intravaskuläre Volumen der Patienten so niedrig war, dass der Untersucher bei der initialen Endoskopie nicht alle Varizen erkennen konnte. Nach einigen Tagen könnte der Druck in den Varizen durch Rekompensation soweit gestiegen sein, dass es zu Blutungen aus nicht erkannten Varizen gekommen sein könnte. Einschränkend zu erwähnen ist, dass in früheren Studien mit kleineren Fallzahlen kein Zusammenhang zwischen höheren Herzfrequenzen sowie Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten und dem Blutungsverhalten gezeigt werden konnte (Yang, Chen et al. 2007; Lee, Lee et al. 2009). Zukünftige Forschungsprojekte sind nötig, um den potentiellen Effekt dieser Parameter auf das Blutungsrisiko zu klären.

Diese Studie bestätigt außerdem die Erkenntnis früherer Arbeiten, dass bakterielle Infektionen häufig bei zirrhotischen Patienten auftreten und dass sie das Blutungsverhalten nach EBL beeinflussen (Bernard, Cadranel et al. 1995; Goulis, Armonis et al. 1998). Infektionen fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit postinterventionellen Blutungsereignissen. Am häufigsten wurden Harnwegsinfekte und Bakteriämien diagnostiziert. Parallel hierzu fanden sich bei Patienten mit Blutungskomplikationen signifikant höhere Leukozytenwerte, was sich mit den Ergebnissen von Yang et al. deckt (Yang, Chen et al. 2007). In der multivariaten logistischen Regression konnten sowohl das Vorliegen von Infektionen als auch eine Leukozytose $>9,0\text{Gpt/l}$ als unabhängige Risikofaktoren für Blutungen nach EBL identifiziert werden. Der Stellenwert der prophylaktischen Antibiose mit Cephalosporinen der 3. Generation bzw. Fluorchinolonen bei Patienten mit einer oberen Gastrointestinalblutung wird durch diese Erkenntnisse eindrucksvoll unterstrichen.

Jüngeres Alter und die Anwendung vasoaktiver Medikamente konnten weiterhin als Faktoren mit Zusammenhang auf das Blutungsverhalten identifiziert werden. Patienten mit Blutungsereignissen nach EBL waren im Vergleich deutlich jünger. In der univariaten logistischen Regression war ein Alter < 60 Jahre mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verknüpft. Auch die Anwendung vasoaktiver Medikamente war mit einem erhöhten Blutungsrisiko verknüpft. Hier ist einschränkend zu erwähnen, dass diese Substanzen häufiger bei Patienten mit schlechterer Leberfunktion, gemessen an höherem Child-Score, verordnet wurden. Frühere Studien haben weder das Alter noch die Anwendung vasoaktiver Medikamente als Faktoren aufgedeckt, die das Blutungsverhalten nach EBL beeinflussen (Yang, Chen et al. 2007; Lee, Lee et al. 2009). Ihr möglicher Einfluss sollte in zukünftigen, prospektiv angelegten Studien untersucht werden.

IV. Literaturverzeichnis

- Bernard, B., J. F. Cadranel, et al. (1995). "Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study." Gastroenterology **108**(6): 1828-34.
- Bernard, B., J. D. Grange, et al. (1999). "Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis." Hepatology **29**(6): 1655-61.
- Bosch, J., J. G. Abraldes, et al. (2003). "Current management of portal hypertension." J Hepatol **38 Suppl 1**: S54-68.
- Burroughs, A. K. (1993). "The natural history of varices." J Hepatol **17 Suppl 2**: S10-3.
- Cales, P., B. Zabotto, et al. (1990). "Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction." Gastroenterology **98**(1): 156-62.
- Carbonell, N., A. Pauwels, et al. (2004). "Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades." Hepatology **40**(3): 652-9.
- Chalasani, N., C. Kahi, et al. (2003). "Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study." Am J Gastroenterol **98**(3): 653-9.
- D'Amico, G. and R. De Franchis (2003). "Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators." Hepatology **38**(3): 599-612.
- de Franchis, R. (2005). "Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension." J Hepatol **43**(1): 167-76.
- Garcia-Pagan, J. C. and J. Bosch (2005). "Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension." Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol **2**(11): 526-35.
- Garcia-Pagan, J. C., K. Caca, et al. (2010). "Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding." N Engl J Med **362**(25): 2370-9.

- Garcia-Tsao, G. (2001). "Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis." Gastroenterology **120**(3): 726-48.
- Garcia-Tsao, G., R. J. Groszmann, et al. (1985). "Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding." Hepatology **5**(3): 419-24.
- Goulis, J., A. Armonis, et al. (1998). "Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage." Hepatology **27**(5): 1207-12.
- Grace, N. D. (1992). "Prevention of initial variceal hemorrhage." Gastroenterol Clin North Am **21**(1): 149-61.
- Graham, D. Y. and J. L. Smith (1981). "The course of patients after variceal hemorrhage." Gastroenterology **80**(4): 800-9.
- Harewood, G. C., T. H. Baron, et al. (2006). "Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding." J Gastroenterol Hepatol **21**(1 Pt 2): 237-41.
- Imperiale, T. F. and N. Chalasani (2001). "A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding." Hepatology **33**(4): 802-7.
- Lee, S. W., T. Y. Lee, et al. (2009). "Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage." Dig Dis Sci **54**(5): 1128-34.
- Mihas, A. A. and A. J. Sanyal (2004). "Recurrent variceal bleeding despite endoscopic and medical therapy." Gastroenterology **127**(2): 621-9.
- Paquet, K. J. (1982). "Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices -- a prospective controlled randomized trial." Endoscopy **14**(1): 4-5.
- Petrascu, F., J. Grothaus, et al. (2010). "Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis." BMC Gastroenterol **10**: 5.

- Polio, J. and R. J. Groszmann (1986). "Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment." Semin Liver Dis **6**(4): 318-31.
- Sarfeh, I. J., E. B. Rypins, et al. (1983). "Portacaval H-graft: relationships of shunt diameter, portal flow patterns and encephalopathy." Ann Surg **197**(4): 422-6.
- Sarin, S. K., G. S. Lamba, et al. (1999). "Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding." N Engl J Med **340**(13): 988-93.
- Sarin, S. K., M. Wadhawan, et al. (2005). "Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding." Am J Gastroenterol **100**(4): 797-804.
- Schepke, M. (2006). "[Primary prevention of variceal bleeding in cirrhosis]." Dtsch Med Wochenschr **131**(22): 1269-72.
- Sharara, A. I. and D. C. Rockey (2001). "Gastroesophageal variceal hemorrhage." N Engl J Med **345**(9): 669-81.
- Van Stiegmann, G., T. Cambre, et al. (1986). "A new endoscopic elastic band ligating device." Gastrointest Endosc **32**(3): 230-3.
- Warren, W. D., R. Zeppa, et al. (1967). "Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt." Ann Surg **166**(3): 437-55.
- Wipassakornwarawuth, S., M. Opasoh, et al. (2002). "Rate and associated risk factors of rebleeding after endoscopic variceal band ligation." J Med Assoc Thai **85**(6): 698-702.
- Yang, M. T., H. S. Chen, et al. (2007). "Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation." Hepatogastroenterology **54**(78): 1705-9.

V. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

VI. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Johannes Grothaus
Geburtsdatum: 25. Mai 1983 in Osnabrück
Nationalität: deutsch
Anschrift: Hartwig-Hesse-Str. 43, 20257 Hamburg
Email: johannesgrothaus@web.de

Schulbildung

1989 – 1993 Grundschule: Grundschule Osnabrück-Haste
1993 – 1995 Orientierungsstufe: Thomas-Morus-Schule Osnabrück
1995 – 2002 Gymnasium: Angelaschule Osnabrück, Allg. Hochschulreife

Hochschulbildung

10/2003 – 04/2010 Medizinstudium, Universität Leipzig
04/2010 2. Staatsexamen, Ergebnis sehr gut (1,5)
09/2005 1. Staatsexamen (Physikum), Ergebnis gut (2,5)
2009/2010 Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Leitlinienentwicklung "Chronische Pankreatitis" 2008 im Rahmen der Literaturrecherche
07/2008 – 07/2009 Praktisches Jahr, Universität Leipzig und Weill Cornell Medical College der Cornell University, New York City, USA
Seit 2006 Doktorand am Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig

Famulaturen

- | | |
|------|---|
| 2008 | Abteilung für Innere Medizin, Effia-Nkwanta Hospital, Sekondi-Takoradi, Ghana |
| 2007 | Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Friedrichshafen |
| 2007 | Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Städtisches Klinikum "St. Georg" Leipzig |
| 2006 | Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Marienhospital Osnabrück |
| 2006 | Klinik für Innere Medizin, Franziskus-Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte |

Beruflicher Werdegang

- | | |
|--------------|--|
| Seit 10/2010 | Facharztausbildung, I. Medizinische Klinik, Asklepios Klinik Altona, Hamburg |
|--------------|--|

VII. Veröffentlichungen im Rahmen dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit entstanden folgende Publikationen und Posterpräsentationen:

Publikationen:

- Grothaus, J., Petrasch, F., Mössner, J., Schiefke, I., Hoffmeister, A. 2010,
"Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy"
- Petrasch, F., Grothaus, J., Mössner, J., Schiefke, I., Hoffmeister, A. 2009,
"Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis"

Posterpräsentationen:

- 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion für gastroenterologische Endoskopie, „Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligaturen, eine retrospektive Analyse“, Hamburg, Deutschland, 30.09. – 03.10.2009
- 8th Leipzig Research Festival for Life Sciences 2009, „Eine Studie zum Risikoprofil für Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenligaturen“, Leipzig, Deutschland, 18.12.2009

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die durch ihre Unterstützung zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Mössner für die Überlassung des Themas. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Albrecht Hoffmeister. Seine kontinuierliche und freundschaftliche Betreuung, seine konstruktive Kritik und sein Vertrauen haben unschätzbaren Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit. Vielen Dank Albrecht!

Des Weiteren möchte ich mich bei Florian Petrasch bedanken, an dessen Arbeit ich anknüpfen durfte und der mir bei der Konzipierung der Datenbank und anderen Fragen eine große Hilfe war.

Ich danke Frau Dipl.-Math. S. Zeynalova, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), für die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ohne sie wäre diese Arbeit wesentlich schwieriger zu bewältigen gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und bei meiner Freundin für die liebevolle Unterstützung und Geduld bedanken, die sie mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit entgegengebracht haben.